

# Bleeding news



## **Analysis of the hemostatic therapy in liver transplantation guided by rotational thromboelastometry or conventional laboratory tests**

*Nascimento JCR, Neto EBL, da Silva EL, Nunes RR, Marinho DS, Muniz FN, Praciano AM, Brasil IRC*

*Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020 Feb 27. doi: 10.1097/MEG.0000000000001660.*

*Autora del comentario: Dra. Raquel Ferrandis Comes. FEA Anestesiología y Reanimación Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Profesora asociada, Facultad de Medicina de Valencia*

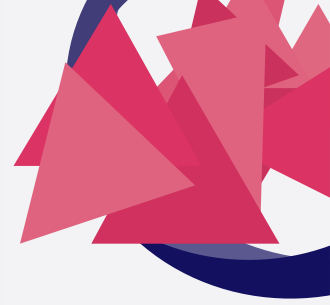
El manejo hemostático y el criterio transfusional en el trasplante hepático sigue siendo un tema controvertido. Cada vez más este manejo se basa en resultados de test viscoelásticos (ROTEM, TEG) frente a los test de coagulación del laboratorio. Los autores plantean un estudio de cohorte en 153 pacientes para comparar el manejo y resultados en pacientes tratados en base a ROTEM (82) o a test de coagulación (71).

La primera diferencia que destacan los autores es que los pacientes manejados con ROTEM se transfundieron en mayor número y más veces con fibrinógeno y concentrados de factores (CCP), pero recibieron menos plasma fresco congelado (PFC); hecho ya descrito por otros autores en relación al uso de ROTEM. Sin embargo, a diferencia de otros estudios, la transfusión de plaquetas o concentrados de hematíes no fue menor. Tampoco hubo diferencias con la supervivencia al año.

Un punto a destacar fue un menor uso de ácido tranexámico en el grupo ROTEM, sin que la administración o no del tranexámico se relacionara con una mayor o menor necesidad transfusional. Este hecho pone en consideración la indicación profiláctica de antifibrinolítico en estos pacientes, cada vez menos establecida conforme se ha ido implantando la realización de test viscoelásticos.

Este estudio es una muestra más de la indicación de realizar test viscoelásticos, dada su rapidez y visión global de la hemostasia, para el manejo de la coagulopatía en el paciente sangrante.

# Bleeding news



## Utilization of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Oral Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Major Bleeding: A Case Series

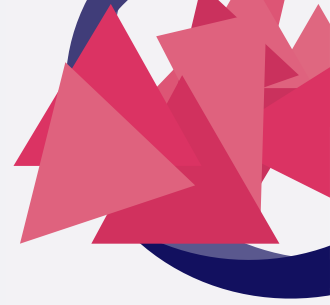
Tessa R. Reynolds, Brian W. Gilbert and Katherine M. Hall

*Journal of Pharmacy Practice* 1-6; DOI: [10.1177/0897190020907012](https://doi.org/10.1177/0897190020907012)

Autor del comentario: *Dr. Joan Cid. Unitat d'Afèresi. Servei d'Hemoteràpia i Hemostàsia, ICMHO. Hospital Clínic, Barcelona*

En casos de hemorragia aguda associada al inhibidor del factor Xa (FXa) oral, se encuentran disponibles varias estrategias de reversión. Las pautas actuales recomiendan una dosis de 50 U/kg si se usa concentrado de complejo de protrombina de 4 factores (4F-PCC). Una escasez de datos existe con el uso de 4F-PCC para la reversión del inhibidor de FXa para el sangrado mayor agudo, específicamente los regímenes de dosificación más eficaces así como hace falta conocer más datos de seguridad. El propósito de esta serie de casos es describir la utilización de 4F-PCC para la reversión del inhibidor oral de FXa en pacientes con sangrado mayor agudo asociado. Se trata de una serie de casos retrospectivos en la cual se incluyó a todos los pacientes ingresados mayores de 18 años que recibieron 4F-PCC por sangrado mayor asociado a inhibidores de FXa por vía oral. El sangrado mayor se definió utilizando la definición de la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia para hemorragia mayor en pacientes no quirúrgicos. El resultado primario fue el logro de hemostasia. En total, los autores incluyeron 31 pacientes, 17 recibieron rivaroxabán y 14 recibieron apixaban. La hemorragia intracraneal fue el tipo de hemorragia más frecuente en 15 (55%) pacientes. La dosis media de 4F-PCC fue de 37 U/kg. De los pacientes evaluados en el análisis de punto final primario, el 68% logró una hemostasia efectiva. Cuatro (12,9%) pacientes experimentaron un evento trombótico documentado dentro de los 7 días después de recibir 4F-PCC. En conclusión, el uso de 4F-PCC para el sangrado mayor agudo asociado a inhibidores de FXa fue efectivo para la mayoría de los pacientes. La tasa de eventos trombóticos parece mayor en comparación con los estudios publicados anteriormente, aunque existen factores de confusión importantes y se necesitan estudios más grandes para evaluar completamente la seguridad de 4F-PCC para esta indicación.

# Bleeding news



## **Trials and Tribulations of Viscoelastic-Based Determination of Fibrinogen Concentration**

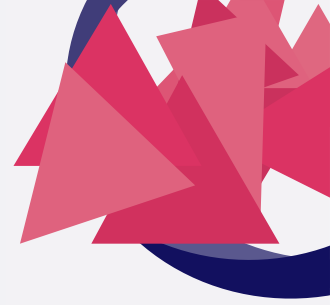
*Marco Ranucci, Umberto Di Dedda, and Ekaterina Baryshnikova*

**Anesth Analg, 130 (3), 644-653. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004522**

Autor del comentario: *Dr. Joan Cid. Unitat d' Afèresi. Servei d' Hemoteràpia i Hemostàsia, ICMHO. Hospital Clínic, Barcelona*

La deficiencia de fibrinógeno adquirida es un determinante importante del sangrado severo en diferentes situaciones clínicas, incluyendo cirugía cardíaca, traumatismo severo, hemorragia posparto, cirugía hepática y trasplante. Las pautas existentes recomiendan complementar el fibrinógeno en pacientes con sangrado grave cuando la concentración de fibrinógeno es  $<1.5$  g/L. Las pruebas viscoelásticas (VET) proporcionan una determinación rápida de la contribución del fibrinógeno a la firmeza del coágulo y permiten un tratamiento rápido de la deficiencia adquirida de fibrinógeno. Sin embargo, actualmente hay diferentes dispositivos VET disponibles en el mercado, basados en diferentes tecnologías y diferentes activadores e inhibidores de plaquetas. Las pruebas disponibles son el fibrinógeno funcional (FF, tromboelastografía), la contribución del fibrinógeno para la firmeza del coágulo (determinación de fibrinógeno [FIBTEM], tromboelastometría) y la contribución del fibrinógeno a la fuerza del coágulo (FCS, sonorheometría). Todas estas pruebas tienen una correlación de un nivel moderado a muy bueno con los ensayos de fibrinógeno de Clauss; sin embargo, cuando se compara la contribución a la firmeza del coágulo del fibrinógeno según las pruebas VET con la concentración de fibrinógeno de Clauss, se producen fuertes diferencias dentro de la misma prueba en diferentes condiciones y entre diferentes pruebas. El más estudiado es la prueba tromboelastométrica (FIBTEM); el mejor predictor de un fibrinógeno de Clauss  $<1.5$  g/L es cuando la firmeza máxima del coágulo se encuentra alrededor de 8 mm de amplitud. Hay menos datos disponibles para tromboelastografía (FF), pero el valor correspondiente está en el rango de 12 mm. En general, debido a una inhibición incompleta de la contribución plaquetaria, FF sobreestima la contribución del fibrinógeno con respecto a FIBTEM. Los datos sobre sonorheometría (FCS) son limitados y conflictivos. Al abordar la correlación entre diferentes pruebas, es bueno en general, pero no se pueden establecer factores de conversión fijos, debido a una considerable dispersión de los puntos experimentales. En conclusión, las pruebas basadas en VET son pruebas de análisis de fibrinógeno ciertamente poderosas sugeridas actualmente por las pautas existentes; sin embargo, al usarlas para la toma de decisiones clínicas, los usuarios deben considerar las posibles fuentes de sesgo, que incluyen el diferente nivel de inhibición plaquetaria, el papel del recuento y función de las plaquetas, los posibles diferentes grados de activación de la sangre con factor tisular, el importante papel del factor XIII en la estabilización del coágulo de fibrina y otros factores.

# Bleeding news



## Traumatic-Induced Coagulopathy as a Systems Failure: A New Window into Hemostasis

Geoffrey P. Dobson, Jodie L. Morris, Lisa M. Davenport, Hayley L. Letson

Semin Thromb Hemost 2020 Feb 18. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1701018>

Autora del comentario: *Dra. Raquel Ferrandis Comes. FEA Anestesiología y Reanimación Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Profesora asociada, Facultad de Medicina de Valencia*

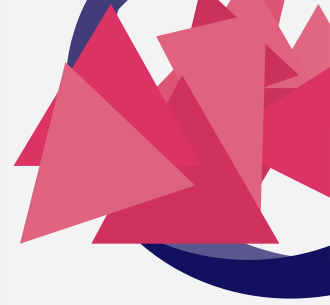
La coagulopatía inducida por el trauma, conocida por su acrónimo en inglés, TIC (*Trauma-induced coagulopathy*) recoge una coagulopatía pro-hemorrágica que sucede de forma precoz hasta en el 25-30% de los traumatismos graves. Un síndrome parecido había sido descrito con anterioridad en cuadros de shock, quemados, paradas cardíacas, postoperatorio de cirugía mayor o complicaciones obstétricas postparto. Sin embargo, la TIC no puede considerarse como una situación estática, de hecho, puede clasificarse como primaria, causada por el propio trauma, o secundaria, en relación a la inflamación, anemia, hipotermia, dilución. Tampoco tiene una única manifestación, con el desarrollo de los test viscoelásticos, el escenario se ha complicado con la descripción de distintos fenotipos de TIC, alguno de ellos, pro-trombóticos, más prevalentes en pacientes con menor sangrado, como el traumatismo craneo-encefálico, y que hacen los test de coagulación de laboratorio insuficientes como guía del manejo de estos pacientes.

La **base fisiopatológica** de la TIC no está clara. Se ha descrito que inicialmente podría tratarse de una disfunción plaquetaria, que tendría lugar en los primeros 20 minutos del trauma, seguida por una alteración de la formación del fibrinógeno y aumento de la fibrinólisis, observable a los 60 minutos del shock.

Se ha observado que la disfunción plaquetaria se corregiría con pequeñas cantidades de adenosina, lidocaína y magnesio, corroborando que se trataría de una déficit cualitativo y no tanto cuantitativo, pero este modelo no ha podido ser demostrado en humanos. Por otro lado, se han descrito diferencias clínicas según género, presentando el sexo femenino menor plaquetopatía, pudiendo ser el estradiol un factor protector.

Respecto a la fibrinólisis, tampoco el manejo está establecido. El uso precoz de ácido tranexámico puede corregir la hiperfibrinólisis, que se ha asociado a aumento de la mortalidad de hasta el 30%. No obstante, hay pacientes que no presentan hiperfibrinólisis y en los que la administración de tranexámico se ha asociado a un aumento de la morbi-mortalidad por fenómenos tromboticos posteriores. También hay que tener en cuenta que, como hemos comentado, es un proceso cambiante y, así se describió hace unos años el paso de una situación inicial de hiperfibrinólisis a una situación de "paro" e hipofibrinólisis, cuya repercusión clínica sigue sin estar establecida.

# Bleeding news



Nos queda mirar los posibles mecanismos moleculares implicados. A este respecto, el artículo recoge en una tabla y varias figuras las diferentes teorías propuestas, que bien merecen una lectura detenida. Posiblemente, ninguna de ellas por separado, sino un conjunto de interacciones, sea capaz de explicar la TIC. En esta línea se ha propuesto una tríada como desencadenante: el complejo trombina-trombomodulina, la expresión de anexina II en la membrana endotelial y la integridad del glicocálix. Esta tríada, que garantiza el equilibrio pro-anticoagulante en condiciones normales, puede virar de forma brusca hacia el sangrado, por activación de vía de la proteína C, o la trombosis, por activación de la vía del TAFI (inhibidor de la activación de la trombina por fibrinólisis).

Cannon ofrece una teoría unificada de la TIC en **3 pilares**: 1) El acople cerebro-cardiovascular; 2) La integridad del glicocálix endotelial; 3) La producción de energía mitocondrial.

El traumatismo puede alterar el control del sistema nervioso central sobre el cardiovascular, específicamente sobre la interacción ventrículo-arterial, por la que se regula el tono vascular. Esta alteración podría, por ejemplo, conducir a isquemia mesentérica o, de forma más amplia, a un fallo multiorgánico. Muy relacionado con este primer pilar, se encuentra el segundo, el glicocálix. La lesión del glicocálix por el trauma implica la liberación y exposición de numerosas sustancias por el endotelio en lo que se ha llamado como "*shock-induced endotheliopathy*". La reparación de esta lesión que, en condiciones normales, duraría minutos, se prolongará horas, tanto más, cuanto mayor sea la afectación de la microcirculación, pudiendo llegar a ser irreversible. También en este punto podría influir negativamente la liberación de catecolaminas por activación del simpático, pero requiere mayores estudios. La teoría se completa con una disfunción de la producción de energía a nivel mitocondrial, con disminución de la producción de ATP y el paso a metabolismo anaeróbico, que podría llevar a la apoptosis celular. La lesión mitocondrial produciría la liberación de DAMPs (ADN, lípidos y metabolitos con marcada capacidad inmunogénica) que exacerbarán la coagulopatía, la inflamación local y sistémica y el fallo multiorgánico.

En base a lo expuesto, los autores plantean como **objetivo futuro** el mantenimiento del equilibrio de los 3 pilares descritos. Consideran que parte de la mortalidad en el paciente traumatizado, precoz en los casos más graves y tardía en los más leves, se debe a un desacople entre el sistema nervioso central y cardíaco que conducirá en cascada a un shock cardiovascular, hipoperfusión tisular, lesión del glicocálix, déficit de ATP mitocondrial, coagulopatía, inflamación y fallo multiorgánico. En esta línea los pacientes han trabajado con un fármaco que combine adenosina, lidocaína y magnesio (ALM) con resultados prometedores en ensayos preclínicos.

Realmente, el artículo ofrece más que una "nueva ventana" un nuevo horizonte o, al menos, una nueva forma de enfocar el problema. Una lectura muy recomendable